

Mucositis bucal y conteo absoluto de neutrófilos en paciente leucémico agudo bajo tratamiento con drogas citotóxicas: una posible asociación independiente.

Gustavo Villasmil Prieto, Mercedes Flores Freitas

Resumen: el abatimiento del conteo absoluto de neutrófilos (CAN) por efecto de la quimioterapia de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfocítica Aguda a Células T (LLACT) se asocia significativamente al desarrollo de mucositis bucal grados II y III en aquellos casos en los que dicha neutropenia es moderada. Este hallazgo sugiere un posible papel de la neutropenia en el desarrollo de mucositis bucal en estos pacientes independiente del conocido efecto tóxico directo ejercido por algunos de los agentes citotóxicos más frecuentemente incluidos en los esquemas de quimioterapia indicados en estos casos.

Palabras clave: mucositis; leucemia aguda; neutropenia; conteo absoluto de neutrófilos.

Abstract: ORAL MUCOSITIS AND ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT IN ACUTE LEUKEMIC PATIENTS UNDER TREATMENT WITH CYTOTOXIC DRUGS: A POSSIBLE INDEPENDENT ASSOCIATION

Gustavo Villasmil Prieto, Mercedes Flores Freitas

The reduction of absolute neutrophil count (CAN) due to the effect of chemotherapy for Acute

Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myeloid Leukemia (AML) and T Cell Acute Lymphocytic Leukemia (LLACT) is significantly associated with the development of grade II and III oral mucositis in those cases in which this neutropenia is moderate. This finding suggests a possible role of neutropenia in the development of oral mucositis in these patients, independent of the known direct toxic effect exerted by some of the cytotoxic agents most frequently included in the chemotherapy regimens indicated in these cases.

Key words: mucositis; acute leukemia; neutropenia; absolute neutrophil count.

Introducción

Las leucemias agudas constituyen el grupo de discrasias sanguíneas más frecuente. De acuerdo con datos oficiales citados por Capote, en 2005 (último dato disponible) en Venezuela se reportaron 819 casos en varones y 721 en mujeres, cuyas mortalidades ascendieron al 56 %. Similar a lo reportado por la literatura, dicha incidencia fue ligeramente superior en el sexo masculino y en el grupo de edades inferiores a los 15 años.² La quimioterapia de las leucemias agudas está muy bien estandarizada, siendo los esquemas basados en la administración de citarabina, idarrubicina, etopósido, 6-tioguanina, doxorubicina, metotrexate, citarabina, vincristina y L-asparaginasa los más frecuentemente indicados.³

Citando a Solera-Higón y colaboradores, definimos a la mucositis oral como un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa orofaríngea caracterizado por daño de la capa epitelial debido a la

* Odontólogo. Maestrante en Medicina Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

* Correo: dramercedesflores@gmail.com.

* Médico internista. Cátedra de Medicina Interna y Semiología, Escuela de Odontología y de Clínica y Terapéutica Médica B, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela. MTSVMI, FACP. ORCID: 0000-0003-3376-2186.

* Correo: gustavo.villasmilstat@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.71035/RSVMI.2023.39.4.7>

destrucción de los queratinocitos basales.⁴ La mucositis bucal es una complicación relativamente frecuente en pacientes hemato-oncológicos durante el curso de su tratamiento. Así, por ejemplo, la revisión narrativa de Molina –Giraldo y Estupiñán-Guzmán del 2010 destaca incrementos de riesgo de mucositis de hasta 10,4 veces en pacientes con linfoma no-Hodgkin recibiendo el esquema CHOEP.⁵ Por otra parte, una revisión ecuatoriana sistemática de de 2022 establece en 98 % la frecuencia de mucositis en pacientes diagnosticados como leucemia infoblástica aguda (LLA) de 10 años de edad o menos, atribuyéndola a un efecto estrictamente medicamentoso.⁶ En el mismo sentido concluye la revisión de Aravanitidou, Nikitakis y Sklavounou de 2011.⁷

Como se ha dicho, la mucositis del paciente sometido a medicación antineoplásica suele ser atribuida a un efecto citotóxico directo de la misma. Su extensión puede llegar a comprometer a todo el tracto digestivo desde la boca hasta en ano, lo que incide de manera importante tanto en la mortalidad general entre estos pacientes como en los costos asociados a su cuidado. La mucosa oral y del tracto digestivo son particularmente sensibles a los efectos de la terapia antineoplásica sobre el ciclo celular dado el alto recambio que caracteriza, en general, a estos epitelios.⁸

La fisiología de la mucosa bucal y su homeostasia inmune es particularmente compleja. En la regulación de sus finos mecanismo resulta esencial la inmunidad celular mediada por linfocitos T cuyos procesos específicos no son del todo conocidos. Como lo afirma Casariego, el sistema inmune de la mucosa oral está diseñado de forma “tolerogénica”, de modo tal que permite normalmente el contacto con moléculas potencialmente antigénicas – por ejemplo, las integradas en los alimentos- sin generar una respuesta inmune específica contra ellas.⁹

Problema de investigación

En el tratamiento médico de las discrasias sanguíneas la administración de drogas citostáticas con la finalidad de eliminar la clona maligna trae consigo los riesgos inherentes al abatimiento del

reticuloendotelio así como de las formas celulares normales de él derivadas.^{10, 11, 12} En el presente estudio nos proponemos identificar la posible relación existente entre la neutropenia que acaece en cualquier momento de su evolución y la frecuencia de mucositis en el paciente leucémico agudo. Como hipótesis operativa postulamos que es en los efectos sistémicos de este tipo de droga sobre la inmunidad del paciente – la neutropenia el primero de ellos- y no solo en su ya conocida citotoxicidad directa sobre la mucosa bucal lo que explica la asociación entre el mecanismo de acción de tales drogas y la patogenia de la mucositis bucal en pacientes leucémicos agudos bajo tratamiento antineoplásico.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y analítico en una muestra intencional y no probabilística de casos que incluyó a la totalidad de los pacientes (n=41) admitidos en los servicios de Medicina Interna I, II y III del Hospital Universitario de Caracas (HUC) con los diagnósticos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y Leucemia Linfoblástica a Células T (LLACT) durante el periodo comprendido entre los meses octubre de 2021 y marzo 2022. Se excluyeron del presente estudio todos aquellos pacientes hemato-oncológicos cuyo diagnóstico final no se correspondió con las entidades anteriormente especificadas.

La totalidad de los pacientes integrados en la muestra objeto de estudio se encontraba en tratamiento bajo alguno de los protocolos de quimioterapia antineoplásica comúnmente prescritos en Venezuela. Así mismo, todos y cada uno fueron objeto de un examen clínico intrabucal sistemático y exhaustivo llevado a cabo en cada visita médica con la anuencia del servicio tratante, utilizando para ello el instrumental de exploración básico de odontología orientada a la detección de lesiones bucales potencialmente asociadas a neutropenia. El momento de la recolección de la información clínico-estomatológica del caso se hizo corresponder con el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) del paciente al momento de la respectiva evaluación.

Los datos recogidos a partir de todas y cada una

MUCOSITIS BUCAL Y CONTAJE ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS EN PACIENTE LEUCÉMICO AGUDO BAJO TRATAMIENTO CON DROGAS CITOTÓXICAS: UNA POSIBLE ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE.

de las observaciones documentadas en el presente estudio se presentan en forma de tablas de frecuencia en formato Microsoft Excel®. A partir de dicha información se construyó una base de datos en el programa estadístico SPSS 26®, siendo empleada para su respectivo análisis la técnica de comparación de promedios entre una muestra pequeña y la de una población de la que no se conoce su desviación estándar comúnmente denominada *t* de Student. Como criterio de significancia estadística se estableció un valor de $p < 0,05$.

El presente estudio trabajó con el aval del Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela No. CB-162-2022.

Resultados:

A continuación, se presenta la estadística descriptiva relacionada con el CAN observado en la muestra estudiada. Tabla No.1:

Media	1008, 6 neutrófilos /mm ³
Mediana	590 neutrófilos/ mm ³
Modo	0 neutrófilos /mm ³
Desviación estándar	1332, 8 neutrófilos /mm ³

Los hallazgos patológicos en mucosa bucal documentados se detallan en la Tabla No.2, destacando la ausencia de estos en nueve casos de la muestra (22 %):

La mucositis bucal estuvo presente en 17 de los 41 casos de la muestra (41, 5 %). A los fines clínicos, la OMS/WHO ha clasificado la mucositis bucal en cuatro grados, como se resume en la Tabla No. 3:¹³

Como se aprecia en la tabla No. 4, la frecuencia de mucositis bucal en la muestra objeto de estudio, de acuerdo con la clasificación de la OMS/WHO, fue especialmente alta, con 1 caso (2, 4 %) de mucositis grado I, 5 casos (12, 2%) del grado II, 10 casos (24, 4 %) del grado III y 1 caso (2, 4%) del grado IV:

Tabla No. 2: Hallazgos clínicos al examen bucal, muestra estudiada

	n	%
Sin lesión	9	22,00%
Palidez de la mucosa	1	2,40%
Gingivitis	3	7,30%
Agrandamiento gingival	2	4,90%
Absceso dental	1	2,40%
Queilitis angular	1	2,40%
Úlcera neutropénica	1	2,40%
Candidiasis pseudomembranosa	2	4,90%
Leucoplasia	1	2,40%
Angina bullosa hemorrágica	3	7,30%
Mucositis	17	41,50%

Tabla No. 3. Mucositis bucal. Clasificación clínica según OMS/WHO

Grado	Sintomatología
0	Ninguna
1	Eritema
	Eritema y úlceras, con capacidad para ingerir alimentos sólidos
	Eritema y úlceras, con capacidad para ingerir solamente alimentos líquidos
	Sin capacidad para ingerir alimentos, indicación de soporte enteral o parenteral

Tabla No. 4. Frecuencia de mucositis bucal según su gravedad, muestra estudiada

	n	%
SIN MUCOSITIS	24	58,50%
GRADO I	1	2,40%
GRADO II	5	12,20%
GRADO III	10	24,40%
GRADO IV	1	2,40%

El 32, 5 % restante de los hallazgos patológicos documentados correspondió a palidez de la mucosa, gingivitis, agrandamiento gingival, absceso

dental, queilitis angular, úlcera neutropénica, candidiasis pseudomembranosa, leucoplasia y angina bullosa hemorrágica, todos en frecuencias bajas.

Tabla No.5: CAN promedio (en neutrófilos/mm³) por grado de mucositis, muestra estudiada

	n	CAN promedio (neutrófilos/mm ³)
Grado 0	24	561,08
Grado I	1	0
Grado II	5	2490
Grado III	10	3112,5
Grado IV	1	590

Los 15 casos (88, 2%) de mucositis grado II y III correspondieron todos a pacientes con CAN por encima de la media (1008, 6 neutrófilos / mm³) y tan solo uno (grado IV) a un paciente con CAN por debajo de esta (Tabla No.5):

Análisis estadístico de resultados:

La relación entre neutropenia y mucositis resultó ser estadísticamente significativa para los grados II y III de esta patología, como se puede apreciar en la tabla No. 6:

Tabla No.6. Asociación entre grado de mucositis y CAN promedio (significancia estadística), muestra estudiada

	N	CAN promedio	p
Grado 0	24	561,08	
Grado I	1	0	0,496
Grado II	5	2490	0,022
Grado III	10	3112,5	< 0,001
Grado IV	1	590	0,972

De acuerdo con nuestro análisis, la frecuencia de mucositis bucal grado II y III se asoció significativamente con CAN por encima de la media (1008, 6 neutrófilos /mm³). CAN marcadamente por encima o por debajo de dicha media se asociaron con formas extremas de mucositis bucal (grados 0 y IV), aunque no de manera significativa.

Discusión

Hemos de destacar que, en la muestra estudiada, la media, la mediana y el modo son marcadamente

diferentes. Ello sugiere que la distribución de los valores de CAN no es simétrica. Además, la desviación estándar es mayor que la media, lo que indica que la distribución de valores es amplia y aplanada. Por lo tanto, es poco probable que la distribución de los valores de CAN, en este caso, sea normal.

No obstante, la normalidad de la distribución de valores de CAN no es necesariamente un indicador de normalidad clínica, por lo que es necesario analizarla en su propio contexto. La mucositis, como se ha dicho, es altamente prevalente en pacientes bajo diversas modalidades de quimioterapia antineoplásica, no siendo infrecuente observarla como forma de inicial de presentación de ciertas leucemias.¹⁴

Tal y como se destacó al describir la muestra de pacientes estudiada, la totalidad de estos se encontraba recibiendo alguna modalidad de quimioterapia en alguna de sus fases, durante el periodo comprendido en el que transcurrió el presente estudio entre octubre de 2021 y marzo de 2022. En tal contexto, destacamos el hecho de que solo el 41,5% de los pacientes estudiados desarrollaran mucositis bucal, por lo que luce razonable postular factores adicionales al de la quimioterapia antineoplásica en la compleja causalidad de tal proceso.

La significancia estadística observada entre la frecuencia de mucositis grado II y III en relación con neutropenia moderada más no con la neutropenia extrema, sugiere que un cierto grado de reducción de la inmunidad de la mucosa mediada por la disminución del CAN podría operar como factor contribuyente a la aparición de mucositis bucal independientemente del conocido efecto citotóxico ejercido por algunos de los distintos agentes antineoplásicos sobre los queratinocitos de la mucosa bucal.

La persistencia de una cierta funcionalidad inmunitaria local, aunque inferior a la normal, pareciera ser requerida para el desarrollo de un proceso inflamatorio en una mucosa naturalmente “tolerogénica” ante la presencia de ciertos antígenos como lo es la mucosa bucal, siendo destacable

MUCOSITIS BUCAL Y CONTAJE ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS EN PACIENTE LEUCÉMICO AGUDO BAJO TRATAMIENTO CON DROGAS CITOTÓXICAS: UNA POSIBLE ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE.

el hecho de que el abatimiento total del CAN no favorece dicho proceso, así como tampoco su normalidad.

Como se ha dicho, la totalidad de los pacientes incluidos en la muestra estaba bajo los efectos de uno o más agentes citostáticos integrados en el esquema de quimioterapia formalmente bien para LLA, LMA o LLACT. Escapa al alcance del presente estudio discriminar entre un efecto inductor de mucositis bucal por citotoxicidad directa sobre los queratinocitos ejercida por los agentes citostáticos administrados y otro atribuible a la neutropenia moderada. En tal sentido aumenta el trabajo 2016 de Favaro y colaboradores, quienes también sugieren que la neutropenia pudiera operar como factor de riesgo independiente en el desarrollo de mucositis bucal en estos casos y que, si bien pudieran ser el resultado tanto de la infiltración directa de la mucosa por células leucémicas o a trombocitopenia subyacente, también podrían serlo neutropenia o a alteración funcional de los granulocitos.¹⁵ En tal sentido, Hong y colaboradores, sugirieron en 2019 la posible mediación de una disbiosis bacteriana como mecanismo patogénico en estos casos.¹⁶

Conclusión

De acuerdo con el presente estudio, la neutropenia resultante de la reducción del CAN por la quimioterapia de la LLA, la LMA y la LLACT, se asocia significativamente al desarrollo de mucositis bucal grados II y III en aquellos casos en los que dicha neutropenia sea moderada. No parece ocurrir así cuando es dicha neutropenia es profunda (CAN <500 /mm³) o cuando el CAN es superior a 1500/mm³.

Este hallazgo sugiere un posible papel de la neutropenia en el desarrollo de mucositis bucal en estos pacientes, independiente del conocido efecto tóxico directo ejercido por algunos de los agentes citotóxicos más frecuentemente incluidos en los esquemas de quimioterapia indicados en estos casos.

Referencias

1. Capote L. Frecuencia del Cáncer en Venezuela. Temas Banco de Drogas Antineoplásicas BADAN 30 años. Caracas 2008; 2: 3-6.
2. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel C, Saavedra-González A et

- al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Revista de Hematología Mexicana*. 2018;19(4): e1045.
3. Rincón Díaz T. Leucemias agudas. En: Caraballo-Sierra JA. *Terapéutica en Medicina Interna*. Mérida, 5a ed. 2023. Ediciones del Consejo de Publicaciones de la Universidad de los Andes; tomo I. p. 58-68.
4. Solera-Higón N, Romero-Nieva Mahiques A, Bonías López J. Mucositis oral: Revisión sistemática sobre su prevención en pacientes oncológicos. *Enferm Dermatol*. 2021; 15(44): e01-e10. DOI: 10.5281/zenodo.5805282.
5. Molina Giraldo SM, Estupiñán Guzmán JR. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. *Medicina U.P.B.* [Internet]. 2010;29(2):135-143. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159017434009>
6. Cruz G, Minaya M. Manifestaciones bucales de la leucemia linfoblástica aguda en infantes de 4 a 10 años de edad. Revisión bibliográfica: Oral manifestations of acute lymphoblastic leukemia in infants 4 to 10 years of age. Bibliographic review. *Revista Científica Especialidades Odontológicas UG*. 2022;5(2): eoug.v5i2.302. DOI: 10.53591/eoug.v5i2.302
7. Arvanitidou I, Nikitakis N, Sklavounou A. Oral manifestations of T-cell large granular lymphocytic leukemia: a case report. *J Oral Maxillofac Res*. 2011; 2: 4. Doi: 10.5037/jomr.2011.2304
8. Ruiz-Esquide Gonzalo, Nervi Bruno, Vargas Alex, Maíz Alberto. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2011 Mar [citado 2023 Dic 22]; 139(3): 373-381. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300015&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000300015>.
9. Casariego ZI. Inmunología de la mucosa oral: Revisión. *Av Odontostomatol* [Internet]. 2012 Oct [citado 2023 Dic 22]; 28(5): 239-248. Disponible en: http://www.scielo.icsii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852012000500004&lng=es.
10. Aguilar R, Márquez I, Oliveira C, Xavier A, Da Silva P. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021. DOI: 10.1016/j.htct.2021.08.006
11. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, Pietro M; Bernardin, et al. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*. 2020; 12(6): 1634. Doi:10.3390/cancers12061634
12. Olvera K, Barrios V, Ríos R, Ruidíaz, V. Cyclic neutropenia. Case report. *Rev Odont Mex*. 2015; 19(4): 246-252. Doi: 10.1016/j.rodex.2015.10.006
13. Navarro-Wike Pablo Ignacio, Leiva-Contreras Cristóbal Alejandro, Donoso-Hofer Francisca. Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. *Int J Odontostomat*. [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Dic 22]; 15(1): 263-270. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000100263&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2021000100263>
14. Quispe RA, Aguiar EM, de Oliveira CT, Neves ACX, Santos PSDS. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022 Jul-Sep;44(3):392-401. DOI: 10.1016/j.htct.2021.08.006. PMID: 34862157; PMCID: PMC9477758
15. Favaro C, Jardim R, Oliveira L et al. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3): 911-915. DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.3.911
16. Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Bursleson JA, Salner AL, Schauer PK, Joshi P, Fox E, Shin DG, Weinstock GM, Strausbaugh LD, Dongari-Bagtzoglou A, Peterson DE, Diaz PI. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019 Apr 25;7(1):66. doi: 10.1186/s40168-019-0679-5. PMID: 31018870; PMCID: PMC6482518.

Declaración de contribución de los autores:

MFF estuvo a cargo de la recolección y análisis de datos. GV fue responsable de la concepción y diseño del estudio, así como de la redacción y aprobación de la versión final del correspondiente manuscrito.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no presentar conflicto alguno.

Agradecimientos: los autores dejan expresa su gratitud a la profesora Mariana Villarroel Dorrego, DDS, PhD, por el apoyo brindado y sus críticas en lo concerniente a los aspectos metodológicos del presente estudio.